

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/127, 9/107, 31/57, 9/00, 9/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/21428</p>
		<p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Juni 1997 (19.06.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH96/00434</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 9. December 1996 (09.12.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 3499/95 12. December 1995 (12.12.95) CH</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): VESI-FACT AG [CH/CH]; Jöchlweg 4, CH-6342 Baar (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): WEDER, Hans Georg [CH/CH]; Alte Landstrasse 84B, CH-8803 Rüschlikon (CH). WEDER, Marc, Antoine [CH/CH]; Alte Landstrasse 84B, CH-8803 Rüschlikon (CH).</p> <p>(74) Anwälte: RYFFEL, Rolf usw.; Hepp, Wenger & Ryffel AG, Friedtalweg 5, CH-9500 Wil (CH).</p>		
<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>		

(54) Title: CORTISONE SPRAY FOR TOPICAL ADMINISTRATION

(54) Bezeichnung: CORTISOLSPRAY ZUR TOPISCHEN VERABREICHUNG

(57) Abstract

The present invention relates to a pharmaceutical mixture for the dermal application of hydrocortisone. The active agent is dispersed with the addition of a partial fatty acid ester of polyoxyethylene sorbitan and other auxiliaries like lecithin and neutral oil. This provides a suspension of nanoparticles of the lipophilic agent hydrocortisone.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung für die dermale Applikation von Hydrocortison. Man dispergiert diesen Wirkstoff unter Zusatz eines Partialfettsäureesters des Polyoxyethylensorbitans und weiterer Hilfsstoffe wie Lecithin und Neutralöl. Dabei erhält man eine Suspension von Nanopartikeln des lipophilen Wirkstoffs Hydrocortison.

BEST AVAILABLE COPY

03.05.2005

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	IU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakci
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

- 2 -

für den Wirkstoff Hydrocortison eine verbessertes dermales Präparat herzustellen, welches sich für die rezeptfreie Abgabe als sogenanntes OTC-Präparat (Over-the-Counter-Präparat) im Rahmen der sogenannten Selbstmedikation eignet.

Die Lösung der Aufgabenstellung beruht auf der Überlegung, dass man durch Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffs Hydrocortison in der Formulierungsgrundlage eine Wirkungsverbesserung bei gleichbleibend niedriger Konzentration erzielen sollte. Hydrocortison selbst ist in Wasser, das in dermalen Formulierungen ein wesentlicher Bestandteil ist, schlecht löslich. Der *Merck Index, loc. cit.*, gibt eine Wasserlöslichkeit von 0,28 mg/ml (25°C) an. In Ethanol ist der Wirkstoff besser löslich: 15 mg/ml (25°C). Die Zugabe grösserer Mengen Ethanol zur Verbesserung der Löslichkeit des Wirkstoffs ist für dermale Präparate ungünstig, da Ethanol für andere Bestandteile der Formulierung ebenfalls als Solvens wirkt und die Austrocknung der Haut fördert. Alternativ zur Verwendung eines ungeeigneten Lösungsmittels schlagen zahlreiche Publikationen wässrige feindisperse Systeme mit Lösungseigenschaften auf der Basis von Lipidgemischen vor. Darin ist der unlösliche Wirkstoff in Lipidpartikeln mit einer Teilchengrösse kleiner als 1 µm eingeschlossen, welche mit der wässrigen Trägerflüssigkeit ein kolloiddisperses oder vorzugsweise ein feindisperses System bilden, das zwar keine echte molekular disperse Lösung darstellt, aber für eine dermale Formulierung trotzdem ausreichend homogen ist. In der Fachliteratur wird die Verkapselung von lipophilen und/oder schwerlöslichen Wirkstoffen in Mizellen, Mischmizellen, Umkehrmizellen, unilamellaren, multilamellaren Liposomen, Nanokapseln, Nanopartikeln etc. erörtert.

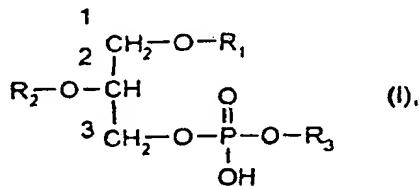
Es wurde überraschenderweise gefunden, dass sich eine lipophile Formulierungsgrundlage bestehend aus einem Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans, einem Phospholipid und einem Neutralöl zur Herstellung einer besonders homogenen feindispersen, Nanodispersion des Wirkstoffs Hydrocortison eignet.

Die vorliegende Erfindung hat eine pharmazeutische Zusammensetzung für die dermale Applikation eines Corticoids zum Gegenstand, welche folgende Bestandteile enthält:

a) den Wirkstoff 11,17,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion (Hydrocortison) oder ein Derivat davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem Wundbehandlungsmittel;

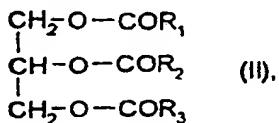
- 3 -

- b) mindestens einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans oder eine Kombination davon;
- c) mindestens ein im wesentlichen reines Phospholipid der Formel:



worin R₁ C₁₀₋₂₀-Acyl, R₂ Wasserstoff oder C₁₀₋₂₀-Acyl, R₃ Wasserstoff, 2-Trimethylamino-1-ethyl, 2-Amino-1-ethyl, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl substituiert durch Carboxy, C₂₋₅-Alkyl substituiert durch Hydroxy, C₂₋₅-Alkyl substituiert durch Carboxy und Hydroxy oder C₂₋₅-Alkyl substituiert durch Carboxy und Amino, die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeuten, oder Salze dieser Verbindungen;

d) ein Triglycerid der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 C_{8-24} -Acyl bedeuten;

- e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls
- f) für dermale Darreichungsformen geeignete Hilfsstoffe.

Diese pharmazeutische Zusammensetzung zeichnet sich durch günstige Phaseneigenschaften des solubilisierten Wirkstoffs aus. So ist bei vorhandener Opaleszenz und Transparenz im Gegenlicht nur an einer äusserst geringen milchigen Trübung zu erkennen, dass die Suspension noch physikalische Unterschiede gegenüber dem Idealzustand einer echten molekularen Lösung aufweist. Elektronenmikroskopische Abbildungen zeigen, dass eine Population von mehr als 98 % des Wirkstoffs in einer Gaussschen Verteilung als Dispersion von Partikeln (Nanopartikel) mit einer Teilchengrösse kleiner als ca. 50 nm (Nanodispersion) vorliegt. Diese Unterschiede gegenüber einer echten Lösung sind aber aufgrund der besonders guten Homogenitätseigenschaften der Dispersion hinnehmbar, die beispielsweise an einer

überraschend hohen Lagerstabilität, z. B. keine Entmischung nach mehrmonatiger Lagerung bei Temperaturen bis Raumtemperatur (durch Extrapolation zu erwartende Stabilität länger als zwei Jahre) nachweisbar sind.

Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend:

- a) den Wirkstoff Hydrocortison oder das 21-Acetat, gegebenenfalls in Kombination mit Dexpanthenol;
- b) die Kombination bestehend aus Polysorbat 20, 80 und 60;
- c) gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen;
- d) ein Triglycerid aus der Gruppe der Neutralöle; und
- e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls
- f) für dermale Darreichungsformen geeignete Hilfsstoffe.

Der Wirkstoff Hydrocortison - Komponente a) - ist in der weiter vorn definierten pharmazeutischen Zusammensetzung in der für dermale Applikation zulässigen Dosierung enthalten. In den kommerziellen Formulierungen gemäss *Role Liste* oder *Arzneimittelkompendium der Schweiz, Documed Basel, Schweiz*, ist in rezeptfreien dermalen Präparaten eine Dosis von ca. 0,1 bis 0,5 % (umgerechnet auf freies Hydrocortison) enthalten.

Ein Derivat des Hydrocortison ist insbesondere das 21-Acetat, 21-Acetat-17-propionat (Acepont), 21-Bendazac, 17 α -Butyrat, 17 α -Butyrat-21-propionat, 21-Cipionat (Cyclopentanpropionat), 21-Dinatriumphosphat, 21-Hydrogensuccinat, 21-Natriumsuccinat, 21-Tebutat (tert. Butylacetat), 17-Valerat oder das Xanthogenat.

Der Wirkstoff Hydrocortison oder eines der genannten Derivate kann in der pharmazeutischen Zusammensetzung in Kombination mit einem bekannten Wundbehandlungsmittel oder Epithelisierungsmittel, z.B. Dexpanthenol, enthalten sein.

Die Komponente b) - Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans - besteht vorzugsweise aus einem im wesentlichen reinen oder dem Gemisch verschiedener Ester des Sorbitans, worin die Struktur der Fettsäuregruppen und die Länge der Polyoxyethylenketten variieren. Das Sorbitan ist vorzugsweise durch drei hydrophile Polyoxyethylenketten veräthert und durch eine hydrophobe Fettsäuregruppe verestert. Das Sorbitan kann aber auch nur durch ein oder zwei

- 5 -

hydrophile Polyoxyethylenketten veräthert und entsprechend durch drei oder zwei hydrophobe Fettsäuregruppen verestert sein. Insgesamt ist der Sorbitangrundkörper durch mindestens ein bis maximal drei hydrophile Polyoxyethylengruppen und entsprechend durch maximal drei und mindestens eine hydrophobe Fettsäuregruppe substituiert.

Die Polyoxyethylenkette ist geradkettig und weist vorzugsweise 4-10, insbesondere 4-8, Ethylenoxideinheiten auf. Die Estergruppen am Sorbitangrundkörper sind von einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen Carbonsäure und gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen abgeleitet. Die von dieser Carbonsäure abgeleitete Estergruppe ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B. n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl. Die von einer ungesättigten Carbonsäure mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen abgeleitete Estergruppe ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B. Oleoyl. Die genannten Ester des Sorbitans erfüllen die in der Britischen Pharmakopöe (spezielle Monographie) oder Ph.Helv.VII genannten Angaben. Es gelten insbesondere die von den genannten Herstellern publizierten Produktbeschreibungen mit den Angaben auf Datenblättern für das betreffende Produkt, insbesondere Spezifikationen wie Form, Farbe, HLB-Wert, Viskosität, Steigschmelzpunkt und Löslichkeit.

Geeignete Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans sind unter dem Wortzeichen Tween® der Fa.ICI kommerziell erhältlich und den chemischen Bezeichnungen Polyoxyethylen-(20 oder 4)-sorbitanmonolaurat (TWEEN 20 und 21), Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonopalmitat oder -monostearat (TWEEN 40 und 60), Polyoxyethylen-(4 oder 20)-sorbitanmonostearat oder -tristearat (TWEEN 61 und 65), Polyoxyethylen-(20 oder 5)-sorbitanmonoleat (TWEEN 80 oder 81) oder Polyoxyethylen-(20)-sorbitantrioleat (TWEEN 85) bekannt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendet man als Komponente b) eine Kombination bestehend aus TWEEN 20, TWEEN 80 und TWEEN 60, bzw. Polysorbat 20, 80 und 60.

Die Komponente b) ist in in der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Mengenanteil (bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung) von ca. 1,0 % bis 5,0 %. vorzugsweise 1,0 % bis 3,0 %. enthalten.

- 6 -

Komponente c) - Phospholipid der Formel I. Die Nomenklatur der Phospholipide (I) und die Bezifferung der C-Atome erfolgt anhand der in Eur. J. of Biochem. 79, 11-21 (1977) "Nomenclature of Lipids" von der IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN) gegebenen Empfehlungen (sn-Nomenklatur, stereospecific numbering).

R_1 und R_2 mit den Bedeutungen C_{10-20} -Acyl sind vorzugsweise geradkettiges C_{10-20} -Alkanoyl mit einer geraden Anzahl an C-Atomen und geradkettiges C_{10-20} -Alkenoyl mit einer Doppelbindung und einer geraden Anzahl an C-Atomen.

Geradkettiges C_{10-20} -Alkanoyl R_1 und R_2 mit einer geraden Anzahl an C-Atomen sind beispielsweise n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl.

Geradkettiges C_{10-20} -Alkenoyl R_1 und R_2 mit einer Doppelbindung und einer geraden Anzahl an C-Atomen sind beispielsweise 6-cis- oder 6-trans-, 9-cis- oder 9-trans-Dodecenoyl, -Tetradecenoyl, -Hexadecenoyl, -Octadecenoyl oder -Icosenoyl, insbesondere 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl), ferner 9,12-cis-Octadecadienoyl oder 9,12,15-cis-Octadecatrienoyl.

Ein Phospholipid (I), worin R_3 2-Trimethylamino-1-ethyl bedeutet, wird mit dem Trivialnamen Lecithin und ein Phospholipid (I), worin R_3 2-Amino-1-ethyl bedeutet, mit dem Trivialnamen Kephalin bezeichnet. Geeignet sind beispielsweise natürlich vorkommendes Kephalin oder Lecithin, z.B. Kephalin oder Lecithin aus Sojabohnen oder Hühnerei mit verschiedenen oder identischen Acylgruppen R_1 und R_2 , oder Mischungen davon.

Das Phospholipid (I) kann aber auch synthetischen Ursprungs sein. Unter dem Begriff synthetisches Phospholipid definiert man Phospholipide, welche bezüglich R_1 und R_2 eine einheitliche Zusammensetzung haben. Solche synthetischen Phospholipide sind vorzugsweise die weiter vorn definierten Lecithine und Kephaline, deren Acylgruppen R_1 und R_2 eine definierte Struktur haben und von einer definierten Fettsäure mit einem Reinheitsgrad höher als ca. 95% abgeleitet sind. R_1 und R_2 können gleich oder verschieden und ungesättigt oder gesättigt sein. Bevorzugt ist R_1 gesättigt, z.B. n-Hexadecanoyl, und R_2 ungesättigt, z.B. 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl).

Der Begriff "natürlich vorkommendes" Phospholipid (I) definiert Phospholipide, welche bezüglich R_1 und R_2 keine einheitliche Zusammensetzung haben. Solche natürlichen Phos-

- 7 -

pholipide sind ebenfalls Lecithine und Kephaline, deren Acylgruppen R₁ und R₂ strukturell undefinierbar und von natürlich vorkommenden Fettsäuregemischen abgeleitet sind.

Die Forderung "im wesentlichen reines" Phospholipid (I) definiert einen Reinheitsgrad von mehr als 90% (Gew.), vorzugsweise mehr als 95%, des Phospholipids (I), welcher anhand geeigneter Bestimmungsmethoden, z.B. papierchromatographisch, mit Dünnschichtchromatographie, mit HPLC oder enzymatischem Farbtest, nachweisbar ist.

In einem Phospholipid (I) ist R₃ mit der Bedeutung C₁₋₄-Alkyl beispielsweise Methyl oder Ethyl. Die Bedeutung Methyl ist bevorzugt.

R₁ mit den Bedeutungen C_{1,5}-Alkyl substituiert durch Carboxy, C_{2,5}-Alkyl substituiert durch Hydroxy oder C_{2,5}-Alkyl substituiert durch Carboxy oder Hydroxy sind beispielsweise 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxy-n-propyl, Carboxymethyl, 1- oder 2-Carboxyethyl, Dicarboxymethyl, 2-Carboxy-2-hydroxyethyl oder 3-Carboxy-2,3-dihydroxy-n-propyl.

R₂ mit der Bedeutung C_{2,5}-Alkyl substituiert durch Carboxy und Amino ist z.B. 3-Amino-3-carboxy-n-propyl oder 2-Amino-2-carboxy-n-propyl, vorzugsweise 2-Amino-2-carboxyethyl. Phospholipide (I) mit diesen Gruppen können in Salzform, z.B. als Natrium- oder Kaliumsalz, vorliegen.

Phospholipide (I), worin R₃ die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeutet, sind unter den Bezeichnungen Phosphatidylinositol und Phosphatidylglycerol bekannt.

Für die Acylreste in den Phospholipiden (I) sowie in den Triglyceriden (II) sind auch die in Klammern angegebenen Bezeichnungen gebräuchlich:

9-cis-Dodecenoyl (Lauroleoyl), 9-cis-Tetradecenoyl (Myristoleoyl), 9-cis-Hexadecenoyl (Palmitoleoyl), 6-cis-Octadecenoyl (Petroseloyl), 6-trans-Octadecenoyl (Petroselaidoyl), 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl), 9-trans-Octadecenoyl (Elaidoyl), 9,12-cis-Octadecadienoyl (Linoleoyl), 9,12,15-cis-Octadecatrienoyl (Linolenoyl), 11-cis-Octadecenoyl (Vaccenoyl), 9-cis-Icosenoyl (Gadoleoyl), 5,8,11,14-cis-Eicosatetraenoyl (Arachidonoyl), n-Dodecanoyl (Lauroyl), n-Tetradecanoyl (Myristoyl), n-Hexadecanoyl (Palmitoyl), n-Octadecanoyl (Stearoyl), n-Icosanoyl (Arachidoyl), n-Docosanoyl (Behenoyl), n-Tetracosanoyl (Lignoceroyl).

- 8 -

Ein Salz des Phospholipids (I) ist vorzugsweise pharmazeutisch annehmbar. Salze definieren sich durch die Existenz von salzbildenden Gruppen im Substituenten R₃ sowie durch die freie Hydroxygruppe am Phosphor. Möglich ist ebenfalls die Bildung von inneren Salzen. Bevorzugt sind Alkalimetallsalze, insbesondere Natriumsalze.

Die Komponente c) wird in einer bevorzugten Konzentration von ca. 0,05 bis 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, hinzugesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform verwendet man gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen der Qualität LIPOID S 100.

Komponente d): In einem als Komponente d) verwendeten Triglycerid der Formel II bedeuten R₁, R₂ und R₃ geradkettiges C₈₋₂₄-Acyl mit gerader Anzahl an C-Atomen, insbesondere n-Octanoyl, n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl, n-Octadecanoyl, 9-cis-Dodecenoyl, 9-cis-Tetradecenoyl, 9-cis-Hexadecenoyl, 9-cis-Octadecenoyl oder 9-cis-Icosenoyl. Die Bedeutungen von R₁, R₂ und R₃ können identisch oder verschieden sein, wobei die individuellen Gruppen R₁, R₂ und R₃ selbst strukturell einheitlich definiert sind. Dies ist für synthetische oder halbsynthetische Triglyceride charakteristisch. R₁, R₂ und R₃ können aber auch aus verschiedenen Acylgruppen unterschiedlicher Struktur bestehen. Dies ist für Triglyceride natürlichen Ursprungs charakteristisch.

Ein Triglycerid der Formel II ist ein halbsynthetisches oder synthetisches, im wesentlichen reines Triglycerid oder ein pharmazeutisch gebräuchliches Triglycerid natürlichen Ursprungs. Bevorzugt ist ein Triglycerid natürlichen Ursprungs, z.B. Erdnuss-, Sesam-, Sonnenblumen-, Oliven-, Maiskeim-, Soja-, Rizinus-, Baumwollsamen-, Raps-, Distel-, Traubenkern-, Fisch- oder Kokosöl. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendet man ein mit dem Begriff Neutralöl definiertes Triglycerid mit verschiedenen Acylgruppen unterschiedlicher Struktur, z.B. ein Triglycerid der fraktionierten Kokosfettsäuren C₈-C₁₀ vom Typ Miglyol[®], z.B. MIGLYOL 812.

Das Triglycerid (II) ist in der weiter vorn definierten pharmazeutischen Zusammensetzung in einem bevorzugten Konzentrationsbereich von ca. 0,1 bis 2,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 1,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten.

- 9 -

Die Komponente e) - Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit - ist nach den Vorschriften der nationalen Pharmakopöen keim- und pyrogenfrei.

Die Komponente f) - für dermale Formulierungen geeignete Hilfsstoffe - ist als fakultative Komponente enthalten. Solche Hilfsstoffe sind in Cremen, Salben, Gelen, Lotionen, Pasten, Schäumen, Tinkturen oder Lotionen enthalten.

Geeignet sind insbesondere Ethanol, insbesondere in geringen Mengenanteilen von ca. 0,1 bis 5 %, Isopropanol, ferner Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid, Phenoxyethanol, ferner Benzoesäure oder deren Salze, 4-Hydroxy-benzoësäureester (PHB-Ester), Phenole, z.B. tert.-Butyl-4-methoxy- oder Di-tert.-butyl-4-methylphenol, Benzylalkohol, 4-Chlor- oder 2,4-Dichlorbenzylalkohol, 2-Phenylethanol, Chlorhexidindiacetat oder -digluconat, Thiabendazol, Cetyltrimoniumbromid, Cetylpyridiniumbromid, Phenododeciniumbromid oder Sorbinsäure, Antioxidantien, z.B. Ascorbinsäure, Cystein, Sulfite, z.B. Natriumbisulfit, Thioglycol oder Glutathion, ätherische Öle zur Verbesserung des Geruchs, z.B. Menthol, Orangen-Pomeranzen-, Mandarinen- oder Citronenöl, oder Fliessmittel oder Mittel zur Verhinderung von Verdunstung, z.B. Polyalkohole, z.B. Propylenglycol, Polyethylenglycol oder Glycerin.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das an sich bekannte Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine lipophile Phase bestehend aus den Komponenten a) bis d) mit der wässrigen Trägerflüssigkeit, welche gegebenenfalls für dermale Darreichungsformen geeignete wasserlösliche Hilfsstoffe enthält, vermischt und, falls erwünscht, die erhältliche klare, opalescente Dispersion auf der Basis Nanopartikel - Nanodispersion - folgenden Nachoperationen unterzieht: Zusatz einer weiteren Menge Wasser als Trägerflüssigkeit sowie gegebenenfalls weiterer wasserlöslicher Hilfsstoffe, welche für dermale Darreichungsformen geeignet sind, und gegebenenfalls Filtration (z.B. Sterilfiltration) der Nanodispersion; und/oder Weiterverarbeitung der Nanodispersion zu einem dermalen Präparat.

Gemäss diesem Verfahren stellt man eine lipophile Phase "Ölphase" bestehend aus der Komponente c) - Phospholipid (I) -, Ethanol, Komponente b), - Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans -, Komponente a) - Wirkstoff, und der Komponente d) - Triglycerid

(II) - her. Das Vermischen der Komponenten erfolgt bei Raumtemperatur niedertourig mit konventionellem Rührer mit Propeller oder Flügelblatt, einem Magnetrührer oder statischem Mischer.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens verwendet man eine Kombination verschiedener Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans, insbesondere die Kombination bestehend aus Polysorbat 20, 80 und 60. Dabei achtet man auf die Reihenfolge, indem man zunächst das Phospholipid und den Ethanol miteinander vermischt und dazu nacheinander Polysorbat 20, 80 und 60 hinzusetzt. Anschliessend setzt man Neutralöl hinzu. Durch Vermischen der lipophilen Phase ("Ölphase") mit der wässrigen Phase, welche wasserlösliche fakultative Zusätze, z.B. Konservierungsmittel, enthalten kann, mit einem niedertourigen Rührwerk (200 bis 1'000 Upm) oder statischem Mischer, bildet sich die weiter vom definierten pharmazeutischen Zusammensetzung, welche sich als Dispersion von kolloidalen Nanopartikeln des lipophilen Wirkstoffs Hydrocortison oder vereinfacht als Nanodispersion definieren lässt. Aufgrund von Laser-Lichtstreumessungen und Aufnahmen im Elektronenmikroskop sind die in der Nanodispersion vorhandenen kolloidalen Partikel von anderen Gebilden wie Flüssigkristallen, Mizellen, Umkehrmizellen oder Liposomen unterscheidbar. Für die statistische Mehrzahl von mehr als 95%, vorzugsweise mehr als 98%, ist eine mittlere Partikelgrösse kleiner als 50 nm charakteristisch.

Zur Charakterisierung der erhältlichen Nanodispersion sind an sich bekannte Methoden geeignet, z.B. optische Beurteilung: schwache bis starke Opaleszenz des Präparates ist leicht erkennbar (Hinweis auf durchschnittliche Partikelgrösse kleiner als 50 nm); Laser-Lichtstreuung (Bestimmung der Partikelgrösse und Homogenität); Elektronenmikroskopie (Gefrierbruch- und Negativkontrasttechnik).

Der Nanodispersion ist nach Zusatz der gewünschten Menge Wasser und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe, die für dermale Darreichungsformen verwendbar sind, z.B. als Dosierspray direkt applizierbar. Ein besonderer Vorteil gegenüber konventionellen dermalen Präparaten ist die Möglichkeit der Sterilfiltration. Falls erwünscht kann man durch Sterilfiltration, alle in der Dispersion befindlichen grösseren Partikel mit einem Durchmesser grösser als ca. 200 nm,

- 11 -

sowie Schweb- und Feststoffe, abtrennen und so eine Nanodispersion mit einer Fraktion von Partikeln mit relativ einheitlicher Grösse herstellen.

Abgemessene Mengen Nanodispersion füllt man, gegebenenfalls als Konzentrat, in geeignete Behälter für eine Dosiseinheit ab. Geeignete Gefäße sind z.B. Gefäße für Pumpsprays oder Dosiersprays oder Kunststoffgefäße mit Auslaufvorrichtung.

Die weiter vom beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung mit dem Antiinflammatorikum Hydrocortison ist als dermales Präparat zur Behandlung sämtlicher Krankheiten der Haut und am Auge geeignet. Dabei wendet man das Präparat in der vorgeschriebenen Dosierung an.

Das folgende Beispiel illustriert die Erfindung:

Rezeptur für eine Hydrocortison 0.1%-Nanokolloid-Dosierspray-Formulierung

Position	Dosierung % (w/w)	Ansatz g	Komponente
1	0.063	7.56	Lipoid S100
2	0.625	75.00	Ethanol abs.
3	1.750	210.00	Polysorbat 20
4	1.000	120.00	Polysorbat 80
5	0.175	21.00	Polysorbat 60
6	0.105	12.60	Hydrocortison Base micro BP88
7	0.750	90.00	Miglyol 812
8	94.930	11391.60	Aqua purificata
9	0.602	72.24	Phenoxyethanol
Total	100.000	12000.00	

- 12 -

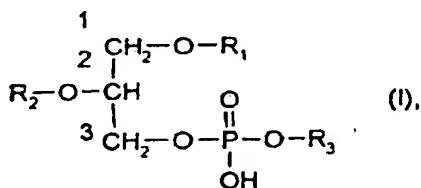
Man stellt durch Zugabe von (9) in (8) bei Raumtemperatur die wässrige Phase her. Die Ölphase erhält man durch Vorlegen von (1) in (2), bis die Lösung klar wird. Anschliessend gibt man nacheinander (3), (4) und (5) - Polysorbat 20, 80 und 60 - hinzu und röhrt, bis das Gemisch klar wird. Den Wirkstoff (6) fügt man in drei Portionen hinzu, und erwärmt auf 60°C, bis keine Kristalle mehr sichtbar sind. Man gibt (7) hinzu, mischt bis zum Klarwerden der Lösung und kühlt auf Raumtemperatur ab.

Man vereinigt die wässrige Phase mit der Ölphase, in dem man die wässrige Phase bei Raumtemperatur vorlegt und bei 300 - 400 Upm mit einem Magnetrührwerk röhrt. Anschliessend injiziert man über einen Zeitraum von ca. zwei Minuten lang langsam unter Niveau die Ölphase in die wässrige Phase. Man röhrt weitere 5-10 Min. unter Vermeidung von Schaumbildung und filtriert die Nanodispersion durch einen Keimfilter (0,2 µm).

Ansprüche

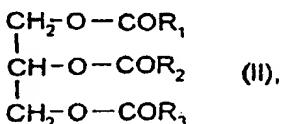
1. Pharmazeutische Zusammensetzung für die dermale Applikation eines Corticoids enthaltend:

- den Wirkstoff 11,17,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion (Hydrocortison) oder ein Derivat davon, gegebenenfalls in Kombination mit einem Wundbehandlungsmittel;
- mindestens einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans oder eine Kombination davon;
- mindestens ein im wesentlichen reines Phospholipid der Formel:



worin R_1 C_{10-20} -Acyl, R_2 Wasserstoff oder C_{10-20} -Acyl, R_3 Wasserstoff, 2-Trimethylamino-1-ethyl, 2-Amino-1-ethyl, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-5} -Alkyl substituiert durch Carboxy, C_{2-5} -Alkyl substituiert durch Hydroxy, C_{2-5} -Alkyl substituiert durch Carboxy und Hydroxy oder C_{2-5} -Alkyl substituiert durch Carboxy und Amino, die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeuten, oder Salze dieser Verbindungen;

d) ein Triglycerid der Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 C_{8-24} -Acyl bedeuten;

e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls

f) für dermale Darreichungsformen geeignete Hilfsstoffe.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Komponente a) den Wirkstoff Hydrocortison oder das 21-Acetat, 21-Acetat-17-propionat (Acepontat), 21-Bendazac, 17 α -Butyrat, 17 α -Butyrat-21-propionat, 21-Cipionat (Cyclopentanpropionat), 21-Dinatriumphosphat, 21-Hydrogensuccinat, 21-Natriumsuccinat, 21-Tebutat (tert.-Butylacetat),

17-Valerat oder das Xanthogenat, gegebenenfalls in Kombination mit einem Epithelisierungsmittel.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 2 enthaltend als Komponente a) den Wirkstoff Hydrocortison oder das 21-Acetat, gegebenenfalls in Kombination mit Dexpanthenol.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-3 enthaltend als Komponente b) eine Kombination verschiedener Partialfettsäureester des Polyoxyethylenorbitans.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 4 enthaltend als Komponente b) die Kombination bestehend aus Polysorbat 20, 80 und 60.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-5 enthaltend als Komponente c) gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen und als Komponente d) ein Triglycerid aus der Gruppe der Neutralöle.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-6 enthaltend

- a) den Wirkstoff Hydrocortison als freie Base oder das 21-Acetat, gegebenenfalls in Kombination mit Dexpanthenol;
- b) die Kombination bestehend aus Polysorbat 20, 80 und 60;
- c) gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen;
- d) ein Triglycerid aus der Gruppe der Neutralöle; und
- e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls
- f) für dermale Darreichungsformen geeignete Hilfsstoffe.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 für die dermale Applikation eines Corticoids, dadurch gekennzeichnet, dass man eine lipophile Phase bestehend aus den Komponenten a) bis d) mit der wässrigen Trägerflüssigkeit, welche gegebenenfalls für dermale Darreichungsformen geeignete wasserlösliche Hilfsstoffe enthält, vermischt; und, falls erwünscht, die erhältliche klare opaleszente Dispersion auf der Basis Nanopartikel - Nanodispersion - folgenden Nachoperationen unterzieht: Zusatz einer weiteren Menge Wasser als Trägerflüssigkeit sowie gegebenenfalls weiterer wasserlöslicher Hilfsstoffe, welche für dermale Darreichungsformen geeignet sind, und gegebenenfalls

- 15 -

Filtration der Nanodispersion; und/oder Weiterverarbeitung der Nanodispersion zu einem dermalen Präparat.

9. Verfahren gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Komponente b) die Kombination bestehend aus Polysorbat 20, 80 und 60 verwendet

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man nacheinander Polysorbat 20, Polysorbat 80 und Polysorbat 60 zur lipophilen Phase hinzufügt.

11. Die nach dem Verfahren gemäss Anspruch 7 erhältliche Dispersion auf der Basis Nanopartikel.

12. Das nach dem Verfahren gemäss Anspruch 7 erhältliche Konzentrat, Filtrat oder Trockenpräparat enthaltend Nanopartikel mit dem Wirkstoff Hydrocortison.

13. Dispersion auf der Basis Nanopartikel mit dem Wirkstoff Hydrocortison oder einem Derivat davon zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/CH 96/00434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/127 A61K9/107 A61K31/57 A61K9/00 A61K9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 40 18 995 A (L'OREAL) 20 December 1990 * Beispiele 1-3; Ansprüche 1-23 *	1-13
Y	WO 93 18752 A (PHARMOS CORP) 30 September 1993 see claims 23,25,29,30	1-13
Y	WO 93 05767 A (MICRO VESICULAR SYSTEMS) 1 April 1993 * claims 1-12 *	1-13
A	DERMATOL. MON. SCHR., vol. 175, 1989, pages 348-352, XP000651938 WOHLRAB ET AL: "The effect of liposomal incorporation..." see the whole document	1-13
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family.

1

Date of the actual completion of the international search

18 March 1997

Date of mailing of the international search report

04.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

UIBER, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inv. National Application No
PCT/CH 96/00434

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 96 37192 A (VESIFACT AG ;WEDER HANS G (CH)) 28 November 1996 see claims 1-13 ---	1-13
P,A	EP 0 711 557 A (CIBA GEIGY AG ;VESIFACT AG (CH)) 15 May 1996 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 96/00434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4018995 A	20-12-90	FR 2648462 A		21-12-90
		BE 1007693 A		03-10-95
		CA 2019013 A		15-12-90
		CH 681275 A		26-02-93
		GB 2232593 A, B		19-12-90
		IT 1240473 B		17-12-93
		JP 3041025 A		21-02-91
		JP 6047543 B		22-06-94
		US 5190936 A		02-03-93
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9318752 A	30-09-93	AU 3935293 A		21-10-93
		CA 2132736 A		30-09-93
		EP 0671903 A		20-09-95
		JP 7505368 T		15-06-95
		ZA 9302170 A		28-10-93
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9305767 A	01-04-93	US 5260065 A		09-11-93
		AU 655072 B		01-12-94
		AU 2493092 A		27-04-93
		CA 2119250 A		01-04-93
		EP 0665742 A		09-08-95
		JP 7502196 T		09-03-95
		US 5405615 A		11-04-95
		US 5439967 A		08-08-95
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9637192 A	28-11-96	NONE		
-----	-----	-----	-----	-----
EP 0711557 A	15-05-96	AU 3661695 A		23-05-96
		AU 3661795 A		23-05-96
		CA 2162341 A		10-05-96
		CA 2162342 A		10-05-96
		EP 0711556 A		15-05-96
		FI 955311 A		10-05-96
		FI 955312 A		10-05-96
		JP 8208486 A		13-08-96
		JP 8208522 A		13-08-96
		NO 954485 A		10-05-96
		NO 954486 A		10-05-96
		ZA 9509457 A		09-05-96
		ZA 9509458 A		20-06-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/CH 96/00434

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/127 A61K9/107 A61K31/57 A61K9/00 A61K9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 40 18 995 A (L'OREAL) 20. Dezember 1990 * Beispiele 1-3; Ansprüche 1-23 * ---	1-13
Y	WO 93 18752 A (PHARMOS CORP) 30. September 1993 siehe Ansprüche 23, 25, 29, 30 ---	1-13
Y	WO 93 05767 A (MICRO VESICULAR SYSTEMS) 1. April 1993 * claims 1-12 * ---	1-13
A	DERMATOL. MON. SCHR., Bd. 175, 1989, Seiten 348-352, XP000651938 WOHLRAB ET AL: "The effect of liposomal incorporation..." siehe das ganze Dokument ---	1-13 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist.
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist.
- "L" Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zwecksichtlich erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

Siehe Anhang Patentfamilie

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. März 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04.04.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

UIBER, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inn. nummer des Aktenzeichen
PCT/CH 96/00434

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 96 37192 A (VESIFACT AG ;WEDER HANS G (CH)) 28.November 1996 siehe Ansprüche 1-13 ---	1-13
P,A	EP 0 711 557 A (CIBA GEIGY AG ;VESIFACT AG (CH)) 15.Mai 1996 -----	1-13

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inkl. nationales Aktenzeichen

PCT/CH 96/00434

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4018995 A	20-12-90	FR 2648462 A BE 1007693 A CA 2019013 A CH 681275 A GB 2232593 A,B IT 1240473 B JP 3041025 A JP 6047543 B US 5190936 A	21-12-90 03-10-95 15-12-90 26-02-93 19-12-90 17-12-93 21-02-91 22-06-94 02-03-93
WO 9318752 A	30-09-93	AU 3935293 A CA 2132736 A EP 0671903 A JP 7505368 T ZA 9302170 A	21-10-93 30-09-93 20-09-95 15-06-95 28-10-93
WO 9305767 A	01-04-93	US 5260065 A AU 655072 B AU 2493092 A CA 2119250 A EP 0665742 A JP 7502196 T US 5405615 A US 5439967 A	09-11-93 01-12-94 27-04-93 01-04-93 09-08-95 09-03-95 11-04-95 08-08-95
WO 9637192 A	28-11-96	KEINE	
EP 0711557 A	15-05-96	AU 3661695 A AU 3661795 A CA 2162341 A CA 2162342 A EP 0711556 A FI 955311 A FI 955312 A JP 8208486 A JP 8208522 A NO 954485 A NO 954486 A ZA 9509457 A ZA 9509458 A	23-05-96 23-05-96 10-05-96 10-05-96 15-05-96 10-05-96 10-05-96 13-08-96 13-08-96 10-05-96 10-05-96 09-05-96 20-06-96

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.